

**Substratstapel, insbesondere für die Kryokonservierung  
biologischer Proben**

5 Die Erfindung betrifft ein Substrat zur Aufnahme und Lagerung einer Vielzahl von Proben und insbesondere ein Substrat für die Kryokonservierung biologischer Proben. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Kryokonservierung von Proben mit einem derartigen Substrat.

10

Es ist bekannt, biologische Proben (insbesondere biologisches Gewebe, Gewebeteile, biologische Zellen, Zellgruppen, Zellbestandteile, Zellorganellen oder biologisch relevante Makromoleküle) dauerhaft im gefrorenen Zustand zu lagern (Kryokonservierung). Die biologischen Proben werden im gelösten oder suspendierten Zustand auf einem Probensubstrat angeordnet, das zur Kryokonservierung in eine Umgebung reduzierter Temperatur, z. B. in einen Kryotank überführt wird.

20 Aus der Praxis sind verschiedene Formen von Substraten für die Kryokonservierung bekannt, die auf der Grundlage von Trägersystemen in der Labortechnik, wie z. B. aus Mikrotiterplatten entwickelt wurden. Wichtige Anforderungen bei der Entwicklung der herkömmlichen Substrate für die Kryokonservierung bestanden in der Bereitstellung einer hohen Aufnahmekapazität, in der Anpassung an die Einfrier- und Lagerungsbedingungen und in der Flexibilität und Funktionalität der Substrate (Fähigkeit zur einfachen Anpassung an bestimmte Konservierungsaufgaben, Fähigkeit zur erleichterten Probenentnahme im kryokonservierten Zustand). Nachteilig an den herkömmlichen Substraten (Probenkammern) für die Kryokonservierung kann jedoch sein, dass eine kompakte Anordnung z. B. in einem Kryotank mit einer Verwechslungsgefahr verbunden ist.

Es kann bspw. zu einer unbeabsichtigten Umverteilung von Substraten in einem Kryobehälter kommen, die nur durch aufwändige Maßnahmen zur Datenerfassung korrigiert werden kann.

5 Eine weitere Anforderung an Aufbewahrungssysteme für die Kryokonservierung besteht darin, dass eine kostengünstige Massenproduktion möglich sein soll. Mit Blick auf dieses Kriterium wären bspw. Schubladensysteme zur geordneten Ablage von Substraten in Kryobehältern nachteilig, da sie einen komplizierten Aufbau besitzen und ihre Anpassungsfähigkeit an konkrete Konservierungsaufgaben beschränkt ist.

Die genannten Probleme treten nicht nur bei Substraten zur Probenhalterung für die Kryokonservierung, sondern allgemein 15 bei Probenträgern für flüssige (suspendierte oder gelöste) oder partikelförmige Proben biologischen oder synthetischen Ursprungs für Bearbeitungs-, Reaktions- oder Lagerungszwecke auf.

20 Die Aufgabe der Erfindung ist es, ein verbessertes Substrat zur Aufnahme einer Vielzahl von Proben bereitzustellen, mit dem die Nachteile der herkömmlichen Substrate (Probenkammern) insbesondere zur Kryokonservierung überwunden werden und das insbesondere einen kompakten Aufbau besitzt, kostengünstig 25 als Massenprodukt herstellbar ist und eine Probenablage mit verminderter Verwechslungsgefahr ermöglicht. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung besserer Verfahren zur Kryokonservierung von Proben und insbesondere zur Zuführung oder Entnahme von Proben an einem Substrat ins- 30 besondere unter Tieftemperaturbedingungen.

Diese Aufgaben werden durch Substrate und Verfahren mit den Merkmalen gemäß den Patentansprüchen 1 oder 25 gelöst.

Vorteilhafte Ausführungsformen und Anwendungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Vorrichtungsbezogen wird die o. g. Aufgabe durch die allgemeine technische Lehre gelöst, ein Substrat zur Aufnahme einer Vielzahl von Proben bereitzustellen, das einen Stapelverbund aus einer Vielzahl von Substratplatten umfasst. Die Substratplatten sind als Teilsubstrate im Stapel durch mindestens eine Verankerungssachse lösbar verbunden. Die erfindungsgemäße Kombination einzelner Substratplatten zu einem Stapel besitzt die folgenden Vorteile. Durch die Verbindung der Substratplatten mit der Verankerungssachse ist die Reihenfolge der Substratplatten im Stapel festgelegt. Eine unbeabsichtigte Umordnung der Substratplatten ist ausgeschlossen. Des Weiteren dienen die Substrate als gegenseitige Abdeckung (Verschlussfunktion). Dadurch wird eine gegenseitige Kontamination verschiedener Proben sicher verhindert. Vorteilhaft ist ferner, dass der Substratstapel mit der Verankerungssachse, die aus einem einzigen Teil bestehen kann, sicher gegen unbeabsichtigte Manipulationen verriegelt werden kann. Das erfindungsgemäße Substrat besitzt einen vereinfachten Aufbau, der vollständig aus tieftemperaturtauglichen Materialien herstellbar und für eine kostengünstige, massenhafte Produktion geeignet ist.

25

Der Stapelverbund umfasst mindestens zwei Substratplatten (oder: Paletten), von denen wenigstens eine Substratplatte zur Probenaufnahme eingerichtet ist. Eine Substratplatte zur Probenaufnahme ist allgemein ein Behältnis oder Träger, in oder auf dem wenigstens eine Probe freiliegend oder abgedeckt angeordnet ist. Die geometrische Form des Behältnisses oder Trägers kann je nach den konkreten Aufgaben des Substrats verschieden gewählt sein. Beispielsweise kann eine

Substratplatte eine oder mehrere topfförmige oder langgestreckte Probenkammern enthalten.

Die Substratplatten sind im Stapel mit einer bestimmten Stapelrichtung übereinander angeordnet. Die Verankerungsachse verläuft vorzugsweise parallel zu der Stapelrichtung. Wenn die Substratplatten eine ebene Form besitzen, sind entsprechend die Stapelrichtung und die Verankerungsachse senkrecht zu den Substratplattenebenen ausgerichtet. Die Verankerungsachse weist als Bauteil vorzugsweise eine im Wesentlichen starre Gestalt auf, sie ist vorzugsweise auch in einem Zustand ohne Zugspannung biegefest, eigensteif und formstabil. Es ist insbesondere für das Schwenken einzelner Platten aus dem Stapel vorzugsweise genau (ausschließlich) eine Verankerrungsachse vorgesehen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung besitzt jede Substratplatte eine Lagerbohrung, durch die die Verankerrungsachse hindurchtritt. Die Lagerbohrungen der Substratplatten und die Verankerungsachse bilden eine Lagerung für die Substratplatten, so dass vorteilhafterweise eine stabile Positionierung der Substratplatten relativ zueinander erzielt wird. Die Lagerbohrungen und die Verankerungsachse können jede passende, runde oder eckige Querschnittsform besitzen. Ein kreisrunder Querschnitt der Lagerbohrungen wird jedoch für die formschlüssige Anordnung einer drehbaren Verankerrungsachse bevorzugt.

Wenn gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform die Substratplatten eine rechteckige Form besitzen und die Lagerbohrung jeweils in einer Ecke der Substratplatten vorgesehen ist, werden die Substratplatten vorteilhafterweise im Stapelverbund in Bezug auf mindestens zwei Plattenränder fluchtend übereinander angeordnet. Wenn des Weiteren alle Substratplat-

ten die gleiche Grundfläche besitzen, wird vorteilhafte-  
weise ein gerader, kompakter Substratplattenstapel mit allseits  
ausgerichteten Plattenrändern gebildet.

5 Vorteilhafte-weise kann mit dem erfindungsgemäßen Substrat  
eine Modulkonstruktion realisiert werden, in der eine Viel-  
zahl von Substratplattenstapeln wiederum stapel- und/oder  
reihenweise miteinander verbunden werden, wobei der Verbund  
wiederum durch eine oder mehrere Verankerungsachsen verrie-  
10 gelt werden kann.

Gemäß einer besonders vorteilhaften Variante der Erfindung  
kann vorgesehen sein, dass die Lagerbohrung mindestens einer  
der Substratplatten im Stapelverbund am Rand der Substrat-  
platte 15 eine Einführungsöffnung aufweist, durch die sich die  
Lagerbohrung zum Umfang der Substratplatte hin öffnet. Die  
Bereitstellung der Einführungsöffnung bedeutet, dass die La-  
gerbohrung eine im Rand der jeweiligen Substratplatte geform-  
te Ausnehmung darstellt. Dies ermöglicht ein laterales Anset-  
20 zen oder Abnehmen der Substratplatte von der Verankerungs-  
platte, ohne dass die axial auf der Verankerungsachse aufge-  
reihten Substratplatten sämtlich abgenommen werden müssen.  
Die Einführungsöffnung der Lagerbohrung erhöht damit die Fle-  
xibilität bei der Anwendung des erfindungsgemäßen Substrats,  
25 in dem auf die jeweiligen Substratplatten frei zugegriffen  
werden kann. Besonders bevorzugt ist es, wenn alle Substrat-  
platten jeweils mit der Einführungsöffnung an der Lagerboh-  
rung ausgestattet sind.

30 Weitere Vorteile können sich ergeben, wenn die Einführungs-  
öffnung ein Einsetzen oder Abnehmen der jeweiligen Substrat-  
platte nur bei einer vorgegebenen geometrischen Ausrichtung  
der Substratplatte relativ zur Verankerungsachse ermöglicht.  
Hierzu sind die folgenden Maßnahmen vorgesehen. Die Einfüh-

rungsoffnung bildet wenigstens über einen Teil der Dicke der Substratplatte eine Kragenöffnung mit einer Breite, die geringer als die Querschnittsdimension, insbesondere geringer als der Durchmesser der Lagerbohrung ist. Die Verankerungsachse 5 besitzt mindestens in Teilabschnitten eine Dicke derart, dass sie durch die Kragenöffnung geschoben werden kann. Es können an der Verankerungsachse Teilabschnitte verminderter Dicke vorgesehen sein, axial entsprechend der Position der Kragenöffnung in Stapelrichtung und/oder radial als ein-10 geschnittene Schlüsselflächen gebildet sind. Wenn die Substratplatte und die Verankerungsachse relativ zueinander so ausgerichtet werden, dass die Kragenöffnung und der Teilabschnitt mit verminderter Dicke zueinander ausgerichtet sind, kann die Substratplatte in einer Richtung senkrecht zur Verankerungsachse von dieser abgezogen werden.

Wenn gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung die Verankerungsachse an ihrem oberen Ende eine Auskragung aufweist, kann ein Anschlag zur Fixierung der Substratplatten im Stapelverbund gebildet werden. Die Auskragung besitzt vorzugsweise einen Durchmesser, der größer als der Durchmesser der Lagerbohrung in den Substratplatten ist.

Gemäß einer weiteren Variante ist die Verankerungsachse in den Lagerbohrungen drehbar angeordnet. Dies ermöglicht vorteilhafterweise erstens eine passende Ausrichtung der Verankerungsachse relativ zu den Kragenöffnungen im Stapelverbund, zweitens eine Verschwenkbarkeit einzelner Substratplatten (siehe unten) und drittens eine Fixierung der Verankerungsachse durch Festschrauben an einer Basisplatte.

Gemäß einer weiteren vorteilhaften Abwandlung der Erfindung können im Stapel der Substratplatten weitere Komponenten enthalten sein, die andere Funktionen als die Probenaufnahme er-

füllen. Beispielsweise kann mindestens eine Datenspeichereinrichtung, eine Basisplatte und/oder eine Abdeckplatte vorgesehen sein, die jeweils vorzugsweise die gleiche äußere Form wie die Substratplatten besitzen. Vorteilhafterweise kann in der Basisplatte und/oder der Abdeckplatte ein Datenspeicher integriert sein, in dem elektronisch oder optisch Informationen gespeichert werden, die das Substrat und/oder die gespeicherten Proben charakterisieren.

5 10 Wenn gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung die Verankerungssachse mit einer untersten Substratplatte oder der Basisplatte versenkbar, z. B. durch eine Schraubverbindung verbunden ist, kann der Substratplattenverbund vorteilhaft erweise zwischen der Auskragung am oberen Ende der Verankerungssachse und entsprechend der untersten Substratplatte oder der Basisplatte eingeklemmt werden. Der Zustand, in dem alle Substratplatten im Stapel gegenseitig fixiert sind, wird auch als Fixierposition bezeichnet.

15 20 Besondere Vorteile für den Zugriff auf einzelne Substratplatten oder einzelne Proben auf den Substratplatten ergeben sich, wenn die Substratplatten aus dem Stapel um die Verankerungssachse verschwenkbar sind. Alternativ oder zusätzlich kann auch eine Verschiebbarkeit einzelner Substratplatten senkrecht zur Ausrichtung der Verankerungssachse vorgesehen sein, wobei in diesem Fall die Substratplatte aus dem Verbund mit den übrigen Substratplatten und der Verankerungssachse lösbar ist. Hierzu ist vorzugsweise vorgesehen, dass die Verankerungssachse durch eine Verdrehung von der abgesenkten Fixierposition in eine Drehposition, in der die Substratplatten entsprechend einem Spielraum in Stapelrichtung beweglich und um die Verankerungssachse verschwenkbar sind, und/oder in eine Freigabeposition überführt werden kann, in der mindestens eine Substratplatte vom Stapel getrennt werden kann.

25 30

Die Stabilität des Verbundes der Substratplatten kann erhöht werden, wenn gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung Eingriffsmittel vorgesehen sind, die eine laterale Verschiebung der Substratplatten relativ zueinander, insbesondere mindestens in einer Richtung senkrecht zur Stapelrichtung verhindern. Beispielsweise können auf ebenen Seitenflächen der Substratplatten Profilierungen vorgesehen sein, die im Substratverbund ineinander greifen. Die Profilierungen bestehen bspw. aus noppenförmigen Vorsprüngen auf einer Plattenseite und komplementären Ausnehmungen auf der entgegengesetzten, angrenzenden Plattenseite. Vorteilhafterweise kann der gegenseitige Eingriff derartiger Profilierungen durch eine Lockerung der Verankerungsachse freigegeben werden.

15

Gemäß einer abgewandelten Variante umfassen die Eingriffsmittel eine formschlüssige Schiebeführung. Die Schiebeführung umfasst zum Beispiel mindestens einen Steg auf einer Seitenfläche einer Substratplatte, der mit einer Nut auf einer Seitenfläche einer angrenzenden Substratplatte zusammenwirkt. Anstelle der ineinander greifenden Stege und Nuten an den Rändern der im Stapel benachbarten Seitenflächen können andere Schiebeführungen, wie zum Beispiel Kombinationen aus Zylinderstiften mit passenden Bohrungen oder Schwalbenschwanzführungen vorgesehen sein. Mit den Schiebeführungen können die Substratplatten wie Schubladen zusammengeschoben und voneinander getrennt werden.

30

Bei der Realisierung der Erfindung werden zwei grundsätzliche Ausführungsformen unterschieden. Im ersten Fall, in dem das Substrat auch als Drehstapel-Substrat bezeichnet ist, sind die Substratplatten relativ zueinander verschwenkbar und ggf. auch verschiebbar. Beim Drehstapel-Substrat ist die Verankungsachse ein einstückiger Stab oder Stift, der sich über

die gesamte Höhe des Stapels aus Substratplatten (und aus ggf. vorgesehenen zusätzlichen, plattenförmigen Komponenten) erstreckt. Vorteilhafterweise besitzt der Stab entlang seiner Länge Schnittflächen (Schlüsselstellen), die für eine bestimmte Ausrichtung relativ zu den Kragenöffnungen der Lagerbohrungen ein Einsetzen oder Abziehen der jeweiligen Substratplatte ermöglichen. Vorteilhafterweise bildet die Verankerungsachse in diesem Fall sowohl den Anschlag für eine gemeinsame Ausrichtung der Substratplatten als auch eine Spanneinrichtung für den Substratplattenstapel.

Im zweiten Fall, in dem das Substrat auch als Schiebestapel-Substrat bezeichnet wird, sind die Substratplatten relativ zueinander ausschließlich verschiebbar. Beim Schiebestapel-Substrat umfasst die Verankerungsachse vorzugsweise eine Vielzahl von Achsensegmenten entsprechend der Anzahl von Substratplatten (oder zusätzlichen, plattenförmigen Komponenten) im Substratstapel. Die Bildung der Verankerungsachse aus einer Vielzahl von Achsensegmenten besitzt den folgenden besonderen Vorteil. Mit der Zahl der Substratplatten (oder zusätzlichen Komponenten im Stapel), die jeweils mit einem Achsensegment ausgestattet sind, ist automatisch die richtige Länge der Verankerungsachse vorgegeben.

Jedes Achsensegment besitzt einen zylinderförmigen Körper mit einer Höhe, die im wesentlichen der Dicke der Substratplatten entspricht und einem Durchmesser, der dem Durchmesser der Lagerbohrungen entspricht. An den Ober- und Unterseiten der Achsensegmente sind zueinander komplementäre Vorsprünge und Ausnehmungen vorgesehen, die im zusammengesetzten Stapel von Substratplatten ineinander greifen. Je nach der Ausrichtung der z. B. schlitzförmigen Ausnehmungen können einzelne Substratplatten aus dem Verbund des Stapels gezogen oder im Stapel blockiert werden.

Weitere Vorteile der Erfindung in Bezug auf die Probenhandhabung können sich ergeben, wenn die Substratplatten jeweils eine Kompartimentanordnung mit einer Vielzahl von topfförmigen Probenreservoirn aufweisen. Die geometrische Anordnung der Probenreservoir kann an die geometrische Anordnung an Mikro- oder Nanotiterplatten angepasst werden, wie sie in der Labortechnik üblich sind. Des Weiteren können die Substratplatten an sich jeweils mit einem elektronischen oder optischen Datenspeicher ausgestattet sein, der zur Speicherung von Informationen über die in der jeweiligen Substratplatte aufgenommenen Proben eingerichtet ist.

Besondere Vorteile für die Anwendung der Erfindung der Kryokonservierung ergeben sich, wenn die Substrate vollständig aus Kunststoff, z. B. TPX, PE, PTFE, PU o. dgl. bestehen. In diesem Fall können die Teile der Sustrate kostengünstig mit einem Spritzgussverfahren hergestellt und anschließend zusammengesetzt werden. Vorteilhafterweise kann der Stapelverbund auch miniaturisiert werden. Beispielsweise besitzen die Substratplatten Seitenlängen, die geringer als 10 cm, vorzugsweise kleiner als 6 cm sind.

Ein wichtiger und bei Substraten für die Kryokonservierung bisher unerreichter Vorteil der Erfindung besteht darin, dass das erfindungsgemäße Substrat aus mehreren Komponenten (insbesondere Verankerungsachse, Substratplatten) aus gleichen oder verschiedenen Kunststoffen herstellbar ist, die in allen Betriebszuständen eine ausreichende Stabilität gewährleisten und relativ zueinander beweglich sind. Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass die verwendeten Kunststoffe bei Raumtemperatur zwar relativ weich und verformbar, aber dennoch ausreichend stabil sind. Bei den tiefen Konservierungstemperaturen hingegen sind die Kunststoffe hart und un-

elastisch, wobei sie bei angepassten thermischen Ausdehnungskoeffizienten ihre relative Beweglichkeit bewahren.

Verfahrensbezogen beruht die Erfindung auf der allgemeinen technischen Lehre, Proben zur Kryokonservierung in einem erfindungsgemäßen Substrat mit einem Plattenstapel abzulegen und im Stapelverbund einzufrieren. Dabei kann die Bildung des Stapels vor oder nach der Ablage der Proben erfolgen. Die Beschickung des Substratplatten nach Bildung des Stapels kann den Vorteil besitzen, dass unbeabsichtigte Vertauschungen von Substratplatten vermieden werden. Die Beschickung des Substratplatten vor Bildung des Stapels kann Vorteile in Bezug auf die Handhabung der Substratplatten zum Beispiel in einem Labor besitzen. Gemäß einer vorteilhaften Variante der Erfindung werden einzelne Substratplatten im gefrorenen oder aufgetauten Zustand aus dem Stapelverbund geschwenkt und/oder geschoben, so dass einzelne Proben gezielt aus dem erfindungsgemäßen Substrat entnommen werden können.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung werden aus der folgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen ersichtlich. Es zeigen:

Figuren 1 bis 3: Perspektivansichten eines Drehstapel-Substrats gemäß der Erfindung;

Figuren 4 und 5: Teilansichten von Substratplatten eines Drehstapel-Substrats von oben und von unten;

Figur 6: eine Perspektivansicht einer Verankerungsachse eines Drehstapel-Substrats;

Figuren 7 und 8: Illustrationen eines Basisteils eines Drehstapel-Substrats;

Figur 9: eine Perspektivansicht eines Schiebestapel-Substrats gemäß der Erfindung;

Figur 10: eine vergrößerte Darstellung eines Achsen-segments;

Figur 11: eine Teilansicht einer Substratplatte in einem Schiebestapel-Substrat; und

Figur 12: ein Basisteil eines Schiebestapel-Substrats.

15

Die in den Figuren 1 bis 3 gezeigte bevorzugte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Drehstapel-Substrats 100 umfasst einen Stapel 10 aus Substratplatten 11, 12, 13, die mit einer Verankerungssachse 20 miteinander verbunden und auf einem Basisteil 60 angeordnet sind. Es kann vorgesehen sein, dass wenigstens eine Platte im Stapel 10 eine elektronische oder optische Datenspeichereinrichtung 50 (z. B. FLASH-Speicher) umfasst.

25 Die Substratplatten 11, 12, 13 sind jeweils ebene, plattenförmige Bauteile mit einer rechteckigen Grundform, auf deren oberen Seite die Kompartimentanordnung 40 mit einer Vielzahl von Probenreservoirn 41, 42, 43 gebildet ist. Die Probenreservoir 41, 42, 43 sind jeweils topfförmige Vertiefungen mit einem umlaufenden, kreisförmigen Rand. Die obere Seite der Substratplatten (z. B. 13 in Figur 2) weist einen umlaufenden Rand 17 auf, der sich an mindestens einer Seite zur Bereitstellung der Eingriffsmittel 30 (siehe unten) erweitert und der über die Plattenebene höher aufragt als die Ränder der

Probenreservoir 41, 42, 43. Aus Schutzgründen kann über die obere Seite der Substratplatten eine Schutzfolie gespannt sein, die auf dem Rand 17 aufliegt.

5 Die Substratplatten 11, 12, 13 sind aus Kunststoff oder ggf. einem Verbundmaterial aus einem Kunststoff hergestellt, in den ein Metall (zum Beispiel Aluminium) eingebettet ist. In mindestens einer der Substratplatten kann ein Speicher, wie zum Beispiel ein magnetischer, optischer oder elektronischer  
10 Speicher integriert (eingelegt, eingegossen oder eingespritzt) sein.

Die Platten im Stapel 10 weisen an mindestens einer Seite Manipulationsöffnungen 70 (zum Beispiel 71 in Figur 2 oder 72  
15 in Figur 9) auf. Die Manipulationsöffnungen 70 dienen dem Eingriff von Manipulationsgeräten, Werkzeugen oder anderen Hilfsgeräten, mit denen insbesondere der Transport des gesamten Substrats oder von einzelnen Platten durchgeführt wird.

20 Die vergrößerte Teilansichten der Substratplatten 11, 12 in den Figuren 4 und 5 zeigen in einer Ecke der Substratplatte jeweils die Lagerbohrung 15, die sich über die Einführöffnung 16 zum Umfang der Substratplatten 11, 12 hin öffnet. Die Einführöffnung 16 besitzt eine sich etwa über die Hälfte der  
25 Dicke der Substratplatte 11 erstreckende Kragenöffnung 18, an der die Breite der durch die Einführöffnung 16 gebildeten Lücke geringer als der Durchmesser der Lagerbohrung 15 ist. Der Kragen (Rand der Kragenöffnung 18) bildet bei passender Ausrichtung der Verankerungsachse relativ zur Substratplatte ein  
30 Rückhaltelelement (siehe unten).

Auf der unteren Seite der Substratplatte 11 (Figur 4) ist neben der Lagerbohrung 15 als Profilierung ein nippendiformiger Vorsprung 32 vorgesehen, der zusammen mit einer Profilierung,

wie zum Beispiel der Ausnehmung 31 auf der angrenzenden oberen Seite der benachbarten Substratplatte 12 (Figur 5) die Eingriffsmittel 30 des Drehstapel-Substrats 100 bildet.

5 Die Verankerungsachse 20 umfasst gemäß Figur 6 einen durchgehenden Stab 21 mit einem bestimmten Außendurchmesser entsprechend dem Durchmesser der Lagerbohrungen 15 in den Substratplatten und einer am oberen Ende vorgesehenen Auskragung 22 mit einem größeren Durchmesser. Entlang der Länge des Stabes  
10 21 sind Schnitt- oder Schlüsselflächen 23 vorgesehen, an denen die Dicke des Stabes 21 auf die Breite der Kragenöffnung 18 der Einführungsöffnung 16 vermindert ist. Die Schlüssel-  
15 flächen 23 besitzen eine axiale Länge, die größer oder gleich der Länge der Kragenöffnungen 18 (in Stapelrichtung) sind, und einen axialen Abstand, der im wesentlichen dem Abstand der Kragenöffnungen 18 der Substratplatten in Stapelrichtung entspricht.

Am unteren Ende des Stabes 21 ist ein Gewinde 24 vorgesehen.  
20 Das Gewinde 24 kann über die gesamte Länge der Verankerungs-  
achse 20 verlaufen, so dass diese wie eine Schraube aufgebaut ist. Diese Gestaltung ermöglicht einen einfachen Zuschnitt der gewünschten Länge einer Verankerungsachse. Am oberen Ende des Stabes 21 ist in der Auskragung 22 ein Schlitz 25 vorge-  
25 sehen. Die Verankerungsachse 20 besteht aus Kunststoff oder ggf. einem Verbundmaterial aus Kunststoff, in den ein Metall-  
kern (zum Beispiel aus Aluminium) eingebettet ist.

Die in Figur 7 gezeigte Basisplatte 60 bildet einen untersten Träger für den Stapel 10 der Substratplatten 11, 12, 13. Die Basisplatte 60 besitzt auf ihrer oberen Seite eine Gewindestruktur 61, die entsprechend der Position der Lagerbohrungen 15 ausgerichtet und zur Aufnahme des Gewindes 24 der Verankerungsachse 20 eingerichtet ist. Des Weiteren ist analog zur

Ausnehmung 31 eine Ausnehmung 62 auf der oberen Seite der Basisplatte 60 vorgesehen.

Die Basisplatte 60 besitzt eine Ausnehmung 63 zur Aufnahme eines magnetischen, elektronischen oder optischen Datenspeichers (nicht dargestellt). Der Datenspeicher wird in die Ausnehmung 63 eingelegt und durch Vorsprünge 64 an den Rändern der Ausnehmung 63 fixiert. Alternativ kann ein Eingießen oder Einspritzen des Datenspeichers vorgesehen sein. Parallel zur Plattenebene besitzt die Ausnehmung 63 mindestens eine seitliche Öffnung, durch die einerseits auch bei zusammengesetztem Stapel der Datenspeicher einschiebbar ist und andererseits ein elektrischer Anschluss für den Datenspeicher durchführbar ist. So verweist das Bezugzeichen 65 auf eine Schnittstellenöffnung (siehe auch Figur 12). Wird der Datenspeicher beispielsweise durch einen Compact-FLASH-Speicher gebildet, kann durch die Schnittstellenöffnung 65 ein Stecker mit Kontaktstiften zum Anschluss an den Compact-FLASH-Speicher eingeführt und ggf. seitlich an der Basisplatte zu-  
mindest zeitweilig fixiert (z. B. mit einer Clips-Verbindung) werden. Über die Schnittstelle kann der Datenspeicher mit einer externen Steuereinrichtung verbunden werden.

Die am Beispiel der Basisplatte 60 beschriebene Anbringung des Datenspeichers kann auch an mindestens einer der Substratplatten oder der Abdeckplatte vorgesehen sein.

Figur 8 illustriert den ersten Schritt beim Aufbau eines erfindungsgemäßen Drehstapel-Substrats 100. Zunächst wird die Verankerungsachse 20 locker in das Basisteil 60 eingeschraubt, so dass die Schlüsselflächen 23 senkrecht zur Einführungsöffnung 16 stehen. In diesem angehobenen Zustand, der auch als Freigabeposition bezeichnet wird, befinden sich die Schlüsselflächen 23 entlang der Länge der Verankerungsachse

jeweils in einer Höhe über der Basisplatte, dass die Kragenöffnungen (18) der Substratplatten im Stapel jeweils mit den Schlüsselflächen 23 ausgerichtet sind. In der Freigabeposition kann die Verankerungssachse durch die Einführungsöffnungen 16 in die Lagerbohrung eingeführt oder aus dieser heraus geschoben werden. In der Freigabeposition wird die unterste Substratplatte 11, die ggf. bereits mit Proben beschickt ist, auf die Basisplatte 60 geschoben. Da die unterste Schlüsselfläche 23 passend ausgerichtet ist, kann die Substratplatte 11 vorgeschoben werden, bis die Verankerungssachse 20 durch die Lagerbohrung 15 verläuft. Anschließend werden weitere Substratplatten entsprechend der Länge der verwendeten Verankerungssachse 20 aufgeschoben.

Die Verankerungssachse 20 befindet sich nach Vervollständigung des Staps 10 zunächst noch in dem angehobenen Zustand der Freigabeposition. Durch die Verdrehung der Verankerungssachse z. B. mit einem Schraubenzieher, der in den Schlitz 25 der Auskragung 22 (s. Figur 6) eingreift, wird die Verankerungssachse 20 abgesenkt. Wenn die Verankerungssachse 20 in die Basisplatte 60 eingeschraubt wird, geht die Ausrichtung der Schlüsselflächen 23 mit den Kragenöffnungen 18 entlang der Länge der Verankerungssachse 20 verloren. Die Substratplatten 11, 12, 13 können nicht mehr vom Stapel 10 getrennt werden.

Beim Einschrauben wird zunächst ein Zustand erreicht, in dem die Substratplatten 11, 12, 13 zwischen der Auskragung 22 der Verankerungssachse 21 und der Basisplatte 60 in Stapelrichtung noch einen Spielraum besitzen und geringfügig beweglich sind. Dieser Zustand wird auch als Drehposition der Verankerungssachse 20 bezeichnet. In der Drehposition ist der Spielraum der Substratplatten 11, 12, 13 größer als die Höhe der Profilierungen 31, 32, so dass die Substratplatten 11, 12, 13 aus dem Stapel um die Verankerungssachse 20 herausgeschwenkt werden können.

Zur Verriegelung des Stapelverbundes wird die Verankerungsachse 20 fest in die Basisplatte 60 eingeschraubt. Dieser Zustand wird auch als Fixierposition der Verankerungsachse 20 bezeichnet. In der Fixierposition werden die Substratplatten 5 zusammengedrückt, so dass die Eingriffsmittel 31, 32 ineinander greifen und eine weitere Verschiebung oder Verschwenkung der Substratplatten blockieren.

In der Fixierposition kann das Einfrieren und Lagern des Substrats 100 zum Beispiel bei der Temperatur des flüssigen Stickstoffs oder im Dampf des flüssigen Stickstoffs (Normaldruck) erfolgen. Wenn einzelne Proben, wie z. B. aus der Substratplatte 12 gemäß Figur 1 entnommen werden sollen, kann die Verankerungsachse 20 durch Lockerung der Verschraubung an 15 der Basisplatte 60 in die Drehposition überführt werden. In diesem Zustand werden die Eingriffsmittel 31, 32 freigegeben, so dass die Substratplatte 12 seitlich um die Verankerungsachse 20 nach außen verschwenkbar ist (Fig. 1). Die Verdrehung der Verankerungsachse 20 und/oder der Substratplatte 12 20 können so gewählt werden, dass die Schlüsselflächen 23 mit den Einführungsöffnungen 16 passend zusammenwirken, so dass die Substratplatte 12 vom Stapel 10 getrennt werden kann. Im Drehstapel-Substrat 100 sind bspw. 1 bis 20 Substratplatten übereinander angeordnet. Je nach der gewünschten Plattenzahl 25 wird eine Verankerungsachse 20 mit geeigneter Länge verwendet.

In Figur 8 wird die Verankerungsachse zu Illustrationszwecken in der Fixierposition gezeigt, obwohl der Stapel noch nicht 30 vervollständigt ist.

Es stellt einen besonderen Vorteil der Erfindung dar, dass die Verankerungsachse zwischen den Freigabe-, Dreh- und Fixierpositionen allein durch eine Verdrehung, zum Beispiel

durch das Einschrauben in die Basisplatte verstellt werden kann. Die Anhebung beim Schrauben wird durch die Steigung des Gewindes 24 bestimmt. Damit kann vorteilhafterweise durch die Zahl der Umdrehungen der Verankerungssachse die Überführung zwischen den verschiedenen Positionen festgelegt werden.

Allgemein ist an einem Substratstapel vorzugsweise mindestens ein Informationsträger vorgesehen, der durch die o. g. Datenspeicher und/oder durch zusätzliche Speichermedien, wie zum Beispiel einen Barcode gebildet wird.

Eine bevorzugte Ausführungsform eines Schiebestapel-Substrats 200 ist in den Figuren 9 bis 12 illustriert. Beim Schiebestapel-Substrat 200 sind die Eingriffsmittel 30 als formschlüssige Schiebeführung zum Beispiel aus Stegen 33 und Nuten 34 geformt, die als gerade Führungsschienen zueinander komplementär an den Rändern der Ober- und Unterseiten der Substratplatten gebildet sind. Im Stapel hängen Stege 33 einer Substratplatte die Nuten 34 der benachbarten Substratplatte, so dass der Stapel durch aufeinanderfolgendes Aufschieben der Substratplatten gebildet wird. Auch bei dieser Variante kann eine einstückige Verankerungssachse 20 mit den Schlüsselflächen 23 vorgesehen sein, um nach Vervollständigung des Staps 10 eine weitere Verschiebung der Substratplatten zu unterbinden.

Bevorzugt wird jedoch bei dem Schiebestapel-Substrat eine aus Achsensegmenten 26 gebildete Verankerungssachse 20 verwendet. Diese besitzt den Vorteil, dass die Länge der Verankerungsachse 20 einfach durch die Zahl der benutzten Achsensegmente 26 passend zur Zahl der Substratplatten eingestellt wird.

Jedes Achsensegment 26 umfasst gemäß Figur 10 einen zylindrischen Körper, an dessen Ober- und Unterseiten zueinander kom-

plementäre, schlitzförmige Ausnehmungen 27 und Vorsprünge 28 gebildet sind. Im zusammengesetzten Schiebestapel-Substrat 200 greift ein Vorsprung 28 jeweils in die Ausnehmung 27 des darunterliegenden Achsensegments 26. Wenn die Ausrichtung der 5 schlitzförmigen Ausnehmungen und Vorsprünge 27, 28 parallel zur Ausrichtung der Eingriffsmittel 33, 34 verläuft, können Substratplatten durch Schieben in der Fügerichtung voneinander getrennt werden. Wenn die schlitzförmigen Ausnehmungen und Vorsprünge 27, 28 anders ausgerichtet sind, wird die ge- 10 genseitige Verschiebung der Substratplatten blockiert.

Die Achsensegmente 26 sind in den Lagerbohrungen 15 (siehe Figur 11) drehbar angeordnet. Vorzugsweise werden die Substratplatten mit den Achsensegmenten vorgefertigt. Bei der 15 Vorfertigung werden die Achsensegmente bei Raumtemperatur in die Lagerbohrungen der Substratplatten eingepresst. Bei der Betriebstemperatur der Kryokonservierung, bei der die Elastizität der Materialien stark beschränkt ist, können die Achsensegmente 26 kaum mehr zerstörungsfrei aus den Lagerbohrungen 15 entfernt werden. 20

Auch beim Schiebestapel-Substrat 200 ist ein Basisteil 60 (Figur 12) vorgesehen, in dem entsprechend ein Achsensegment 26 angeordnet ist.

25

Die Substratplatten und Verankerungsachsen der Substrate 100, 200 werden vorzugsweise durch Spritzguss aus TPX, PE, PTFE o. dgl. hergestellt. Die Seitenlängen der Substratplatten sind bspw. im Bereich von 10 mm bis 20 cm oder darüber, wie z. B. 30 50 cm oder 80 cm gewählt. Die Dicke der Substratplatten beträgt bspw. 4 mm bis 5 cm oder mehr. Die Zahl der Probenreservoir 41, 42, 43 je Substratplatte ist von der Größe der Substratplatte und der Probenreservoir abhängig und beträgt bspw. 20 bis 200 für kleinere Formate. Bei größeren Formaten

kann die Zahl erheblich höher sein und zum Beispiel 5000 bis 10000 betragen.

Die Größe und Form der Probenreservoir sind von den biologischen Proben (insbesondere biologisches Gewebe, Gewebeteile, biologische Zellen, Zellgruppen, Zellbestandteile, Zellorganelen oder biologisch relevante Makromoleküle) abhängig, die gelagert werden sollen.

Abweichend von den dargestellten Ausführungsbeispielen können je nach den Anforderungen bei Anwendung des erfindungsgemäß Substrats Modifizierungen insbesondere in Bezug auf die Geometrie der einzelnen Teile vorgesehen sein. Beispielsweise ist es erfindungsgemäß nicht zwingend erforderlich, dass alle Substratplatten die gleiche Grundfläche besitzen. Vielmehr können Substratplatten mit verschiedenen Grundflächen im Stapel kombiniert werden. Beispielsweise kann die Grundfläche im Stapel nach oben hin kleiner werden. Des Weiteren ist nicht zwingend vorgesehen, dass die Verankerungssachsen und Lagerbohrungen jeweils einen runden Querschnitt besitzen. Es kann auch eine Verankerungssachse mit einem eckigen Querschnitt vorgesehen sein. Schließlich können bei der Drehstapel-Variante die Schlüsselflächen relativ zueinander verschieden ausgerichtet sein, so dass bei der Verdrehung der Verankerrungsachse jeweils eine Substratplatte freigegeben und die übrigen blockiert werden.

Die in der Beschreibung, den Zeichnungen und den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können einzeln oder in Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausgestaltungen von Bedeutung sein. Insbesondere können die für das Drehstapel-Substrat beschriebenen Merkmale beim Schiebestapel-Substrat (oder umgekehrt) vorgesehen sein.

**PATENTANSPRÜCHE**

5    1. Substrat (100, 200) zur Aufnahme einer Vielzahl von Proben, das umfasst:

- eine Vielzahl von Substratplatten (11, 12, 13), die als Stapel (10) übereinander angeordnet sind, und
- eine Verankerungssachse (20), mit der die Substratplatten (11, 12, 13) verbunden sind.

10

15    2. Substrat nach Anspruch 1, bei dem jede Substratplatte (11, 12, 13) eine Lagerbohrung (15) aufweist, durch die Verankerungssachse (20) hindurch tritt.

15

20    3. Substrat nach Anspruch 2, bei dem die Substratplatten (11, 12, 13) eine rechteckige Form besitzen und die Lagerbohrung (15) jeweils in einer Ecke der Substratplatten (11, 12, 13) vorgesehen ist.

20

25    4. Substrat nach Anspruch 2 oder 3, bei dem die Lagerbohrung (15) mindestens einer der Substratplatten (11, 12, 13) am Rand eine Einführungsöffnung (16) zur seitlichen Einführung der Verankerungssachse (20) in die Lagerbohrung (15) aufweist.

25

30    5. Substrat nach Anspruch 4, bei dem die Einführungsöffnung (16) eine Kragenöffnung (18) mit einer relativ zum Durchmesser der Lagerbohrung (15) geringeren Breite bildet und die Verankerungssachse (20) mindestens in Teilabschnitten ihrer Länge eine Dicke besitzt, die kleiner oder gleich der Breite der Kragenöffnung (18) ist.

6. Substrat nach mindestens einem der vorher sprüche, bei dem die Verankerungsachse (20) an ihrem oberen Ende eine Auskragung (22) aufweist.
- 5 7. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden An- sprüche, bei dem die Verankerungsachse (20) drehbar angeordnet ist.
- 10 8. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden An- sprüche, bei dem der Stapel (10) mindestens eine Da- tenspeichereinrichtung (50), eine Basisplatte (60) und/oder eine Abdeckplatte enthält.
- 15 9. Substrat nach Anspruch 8, bei dem die Basisplatte (60) einen Datenspeicher (65) enthält.
10. Substrat nach Anspruch 8 oder 9, bei dem die Veranke- rungsachse (20) mit einer untersten Substratplatte (11) oder der Basisplatte (60) lösbar verbunden ist.
- 20 11. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden An- sprüche, bei dem mindestens eine Substratplatte (12) im Stapel (10) um die Verankerungsachse (20) verschwenkbar ist.
- 25 12. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden An- sprüche, bei dem mindestens eine Substratplatte (11, 12, 13) im Stapel (10) senkrecht zur Verankerungsachse (20) verschiebbar ist.
- 30 13. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden An- sprüche, bei dem die Substratplatten (11, 12, 13) Ein- griffsmittel (30) aufweisen, die eine laterale Ver- schiebung der Substratplatten (11, 12, 13) mindestens

in einer Richtung senkrecht zu einer Stap  
blockieren.

14. Substrat nach Anspruch 13, bei dem die Eingriffsmittel

5 (30) mindestens eine Profilierung (31) auf einer Sei-  
tenfläche einer Substratplatte (11, 12, 13) umfassen,  
die mit einer komplementären Profilierung (32) auf ei-  
ner Seitenfläche einer angrenzenden Substratplatte  
(11, 12, 13) zusammenwirkt.

10

15. Substrat nach Anspruch 13 oder 14, bei dem die Veran-

kerungsachse (20) durch Verdrehung von einer abgesenk-  
ten Fixierposition, in der alle Substratplatten (11,  
12, 13) im Stapel (10) gegenseitig fixiert sind, in  
15 eine Drehposition, in der die Substratplatten (11, 12,  
13) entsprechend einem Spielraum in Stapelrichtung be-  
weglich und um die Verankerungsachse verschwenkbar  
sind, und/oder in eine Freigabeposition überführt wer-  
den kann, in der mindestens eine Substratplatte (11,  
20 12, 13) vom Stapel (10) getrennt werden kann.

25

16. Substrat nach Anspruch 13, bei dem die Eingriffsmittel  
(30) durch eine formschlüssige Schiebeführung gebildet  
werden.

25

17. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden An-  
sprüche, bei dem die Verankerungsachse (20) einen  
einstückigen Stab (21) umfasst, der sich über die Höhe  
des Stapels (10) erstreckt.

30

18. Substrat nach den Ansprüchen 17 und 5, bei dem der  
Stab (21) Schlüsselflächen (23) aufweist, die die  
Teilabschnitte mit der Dicke bilden, die kleiner oder  
gleich der Breite der Kragenöffnung (18) ist.

19. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 16, bei dem die Verankerungssachse (20) eine Vielzahl von Achsensegmenten (26) umfasst.

5

20. Substrat nach Anspruch 19, bei dem die Achsensegmente (26) jeweils einen zylinderförmigen Körper mit einer Höhe, die im wesentlichen der Dicke der Substratplatten (11, 12, 13) entspricht, und einem Durchmesser aufweisen, der dem Durchmesser der Lagerbohrungen (15) entspricht, wobei an Ober- und Unterseiten der Achsensegmente (26) zueinander komplementäre Ausnehmungen (27) und Vorsprünge (28) vorgesehen sind, die im zusammengesetzten Stapel (10) von Substratplatten (11, 12, 13) ineinander greifen.

10

21. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die Substratplatten (11, 12, 13) jeweils eine Kompartimentanordnung (40) mit einer Vielzahl von Probenreservoiren (41, 42, 43) aufweisen.

15

22. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem mindestens eine Substratplatte (11) einen Datenspeicher enthält.

20

23. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die Substratplatten aus Kunststoff bestehen.

25

30 24. Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die Substratplatte (11, 12, 13) Seitenlängen besitzen, die kleiner als 10 cm sind.

25. Verfahren zur Kryokonservierung von Probe Substrat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, mit den Schritten:

- Ablage der Proben auf den Substratplatten (11, 12, 13), und
- Einfrieren der Substratplatten (11, 12, 13) im Verbund des Stapels (10).

5

26.

Verfahren nach Anspruch 25, bei dem der Stapel (10) der Substratplatten (11, 12, 13) vor der Ablage der Proben erfolgt.

10

15

Verfahren nach Anspruch 25, bei dem der Stapel (10) der Substratplatten (11, 12, 13) nach der Ablage der Proben erfolgt.

15

20

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 27, bei dem einzelne Substratplatten im gefrorenen oder aufgetauten Zustand aus dem Stapel (10) geschwenkt und/oder geschoben werden.

25

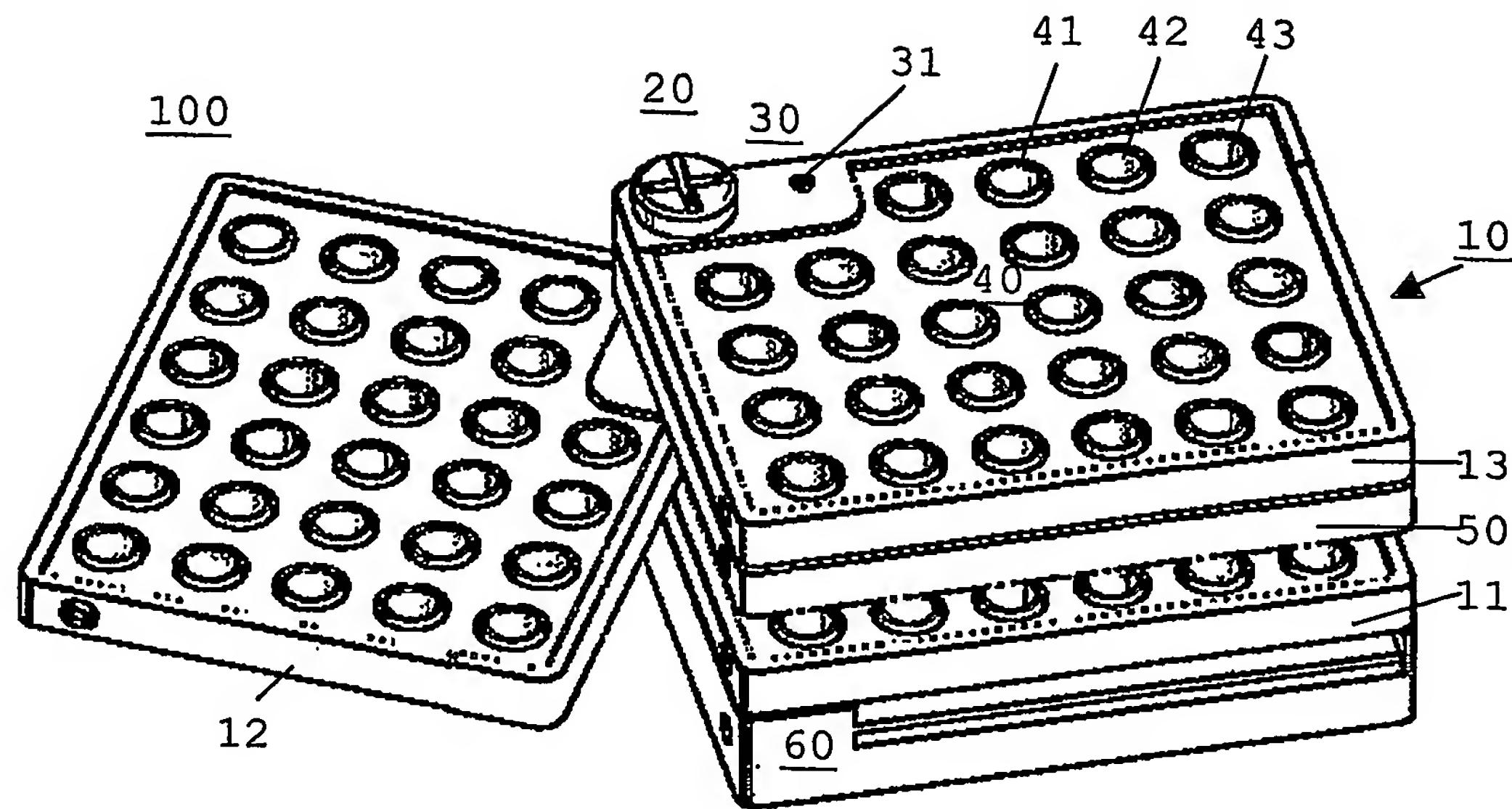
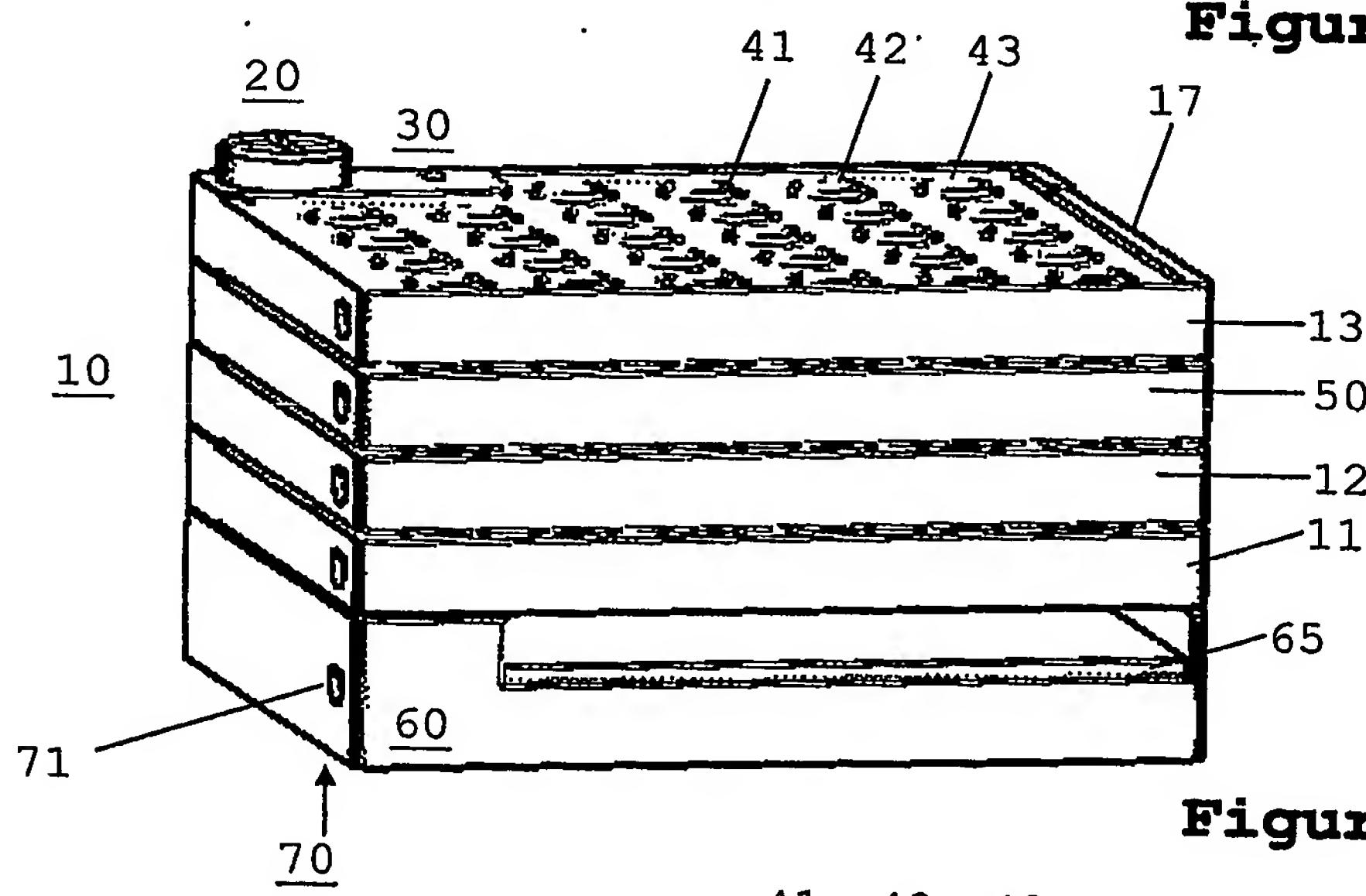
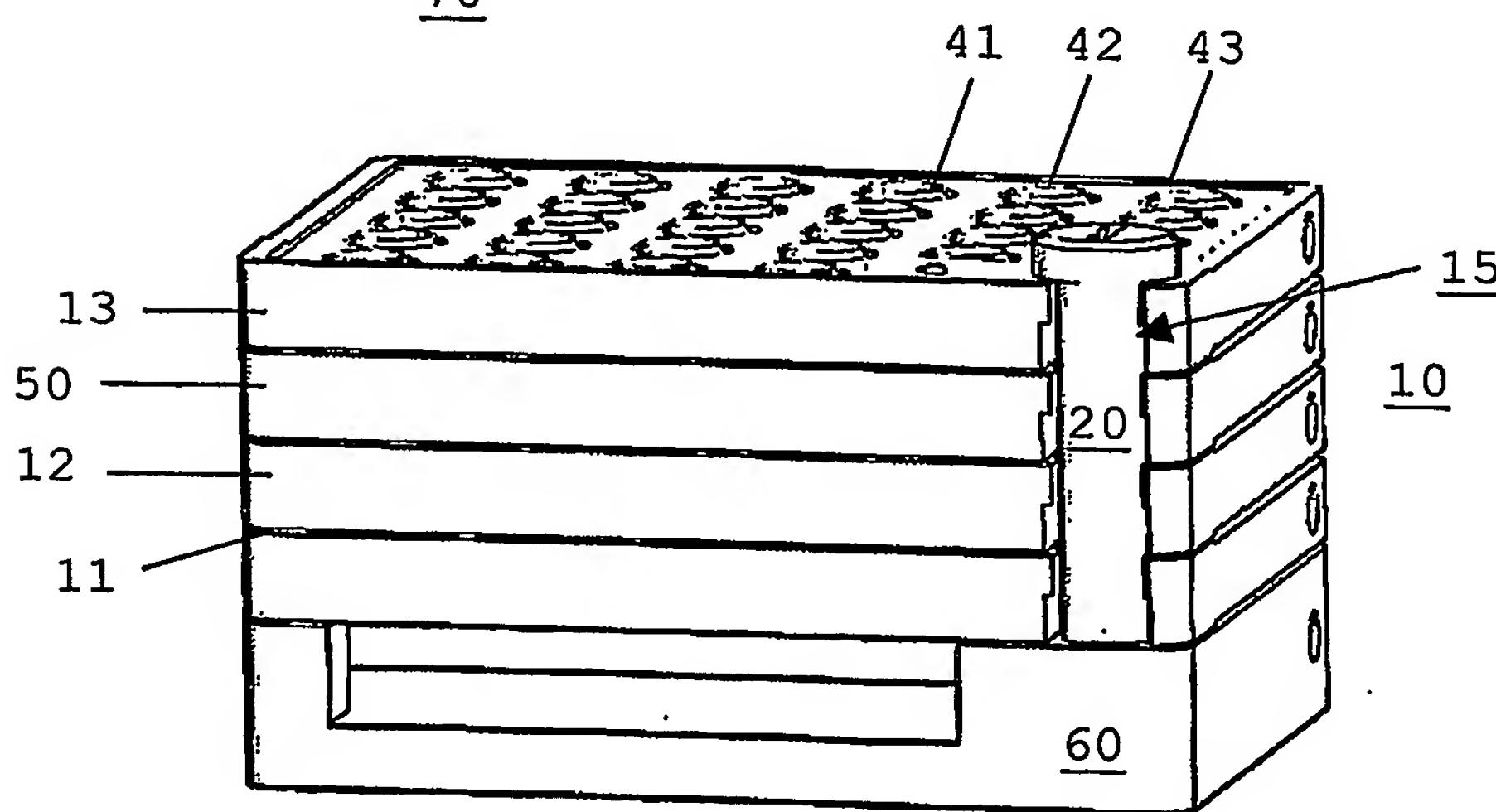
29. Verwendung eines Substrats nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Lagerung flüssiger oder partikelförmiger Proben.

25

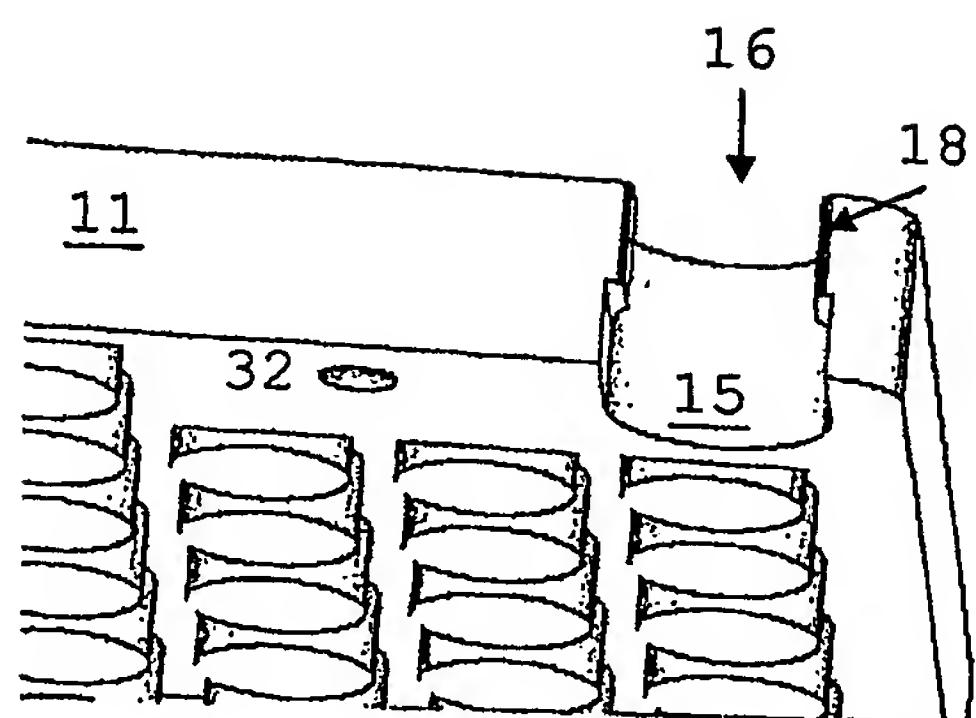
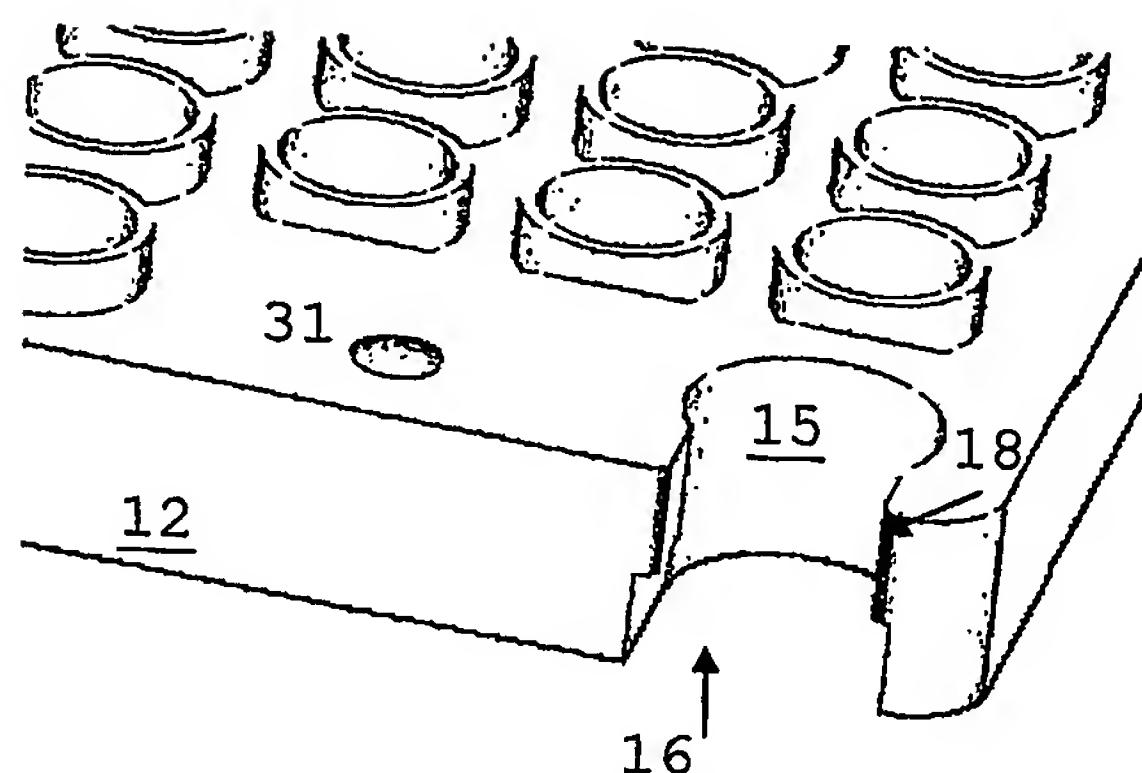
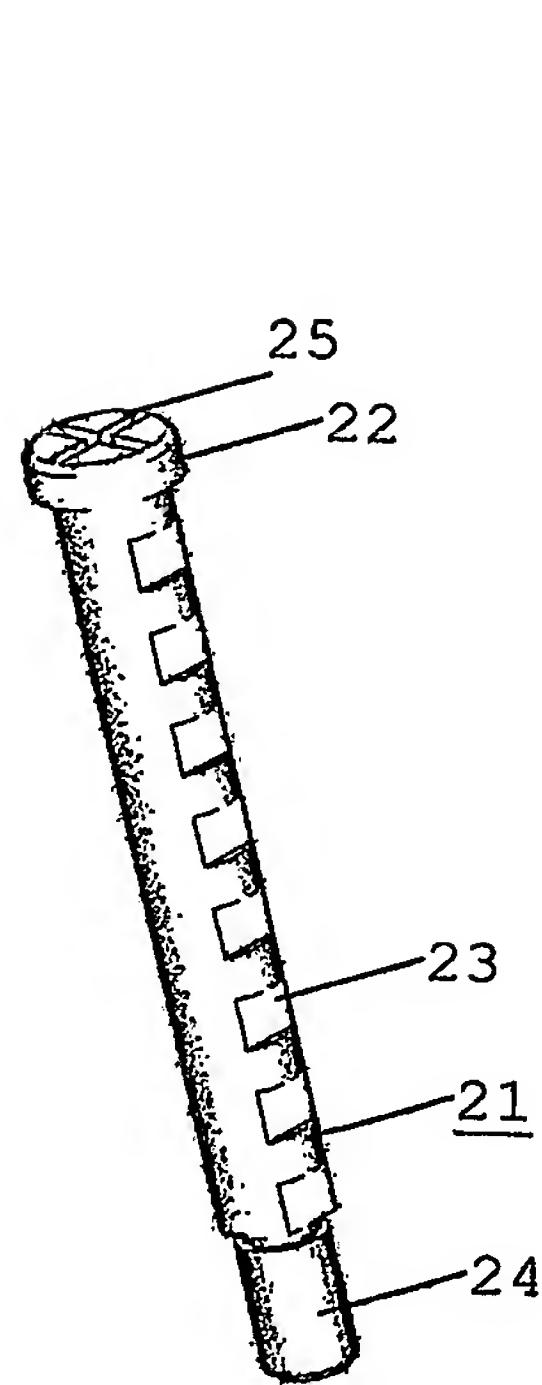
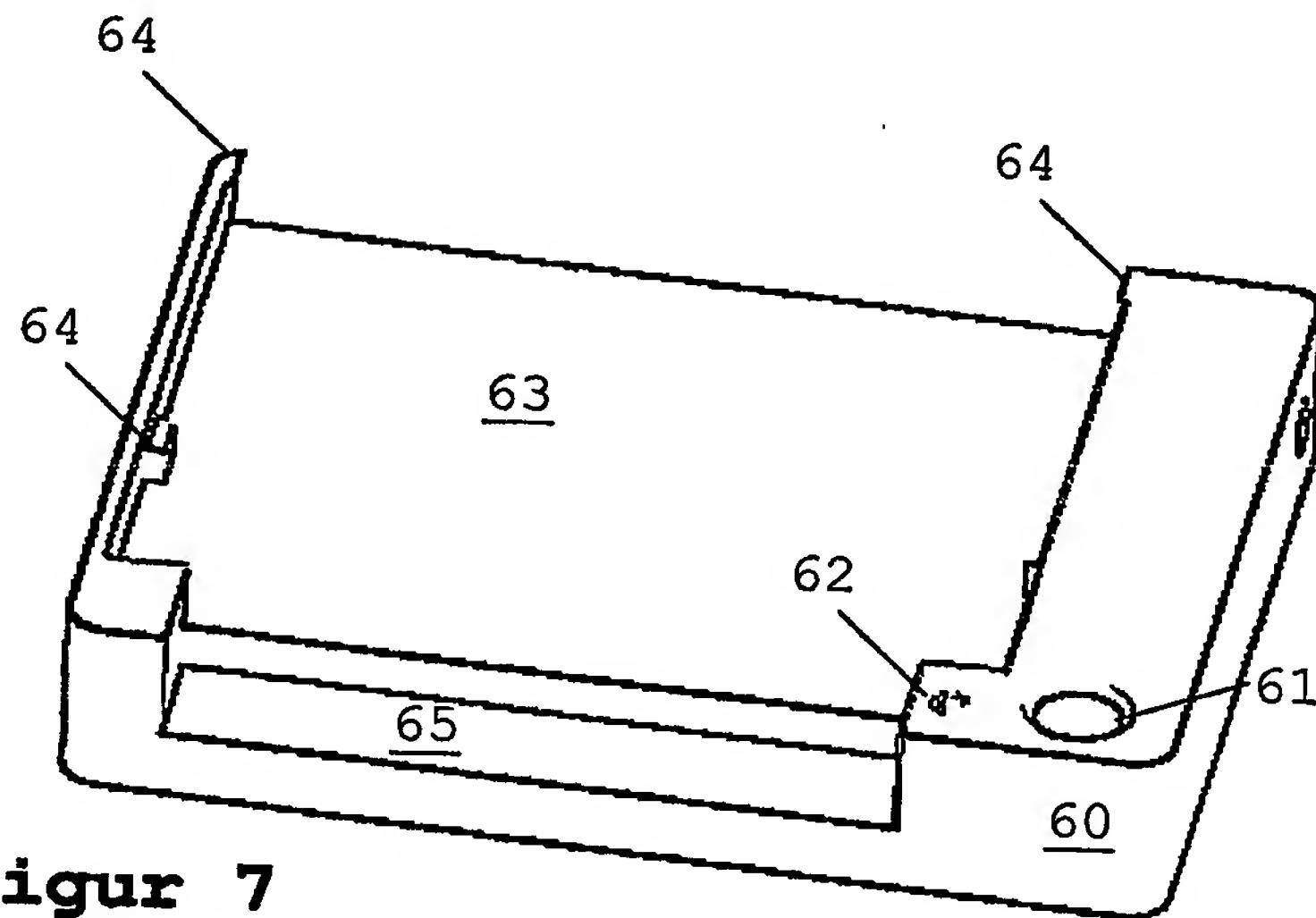
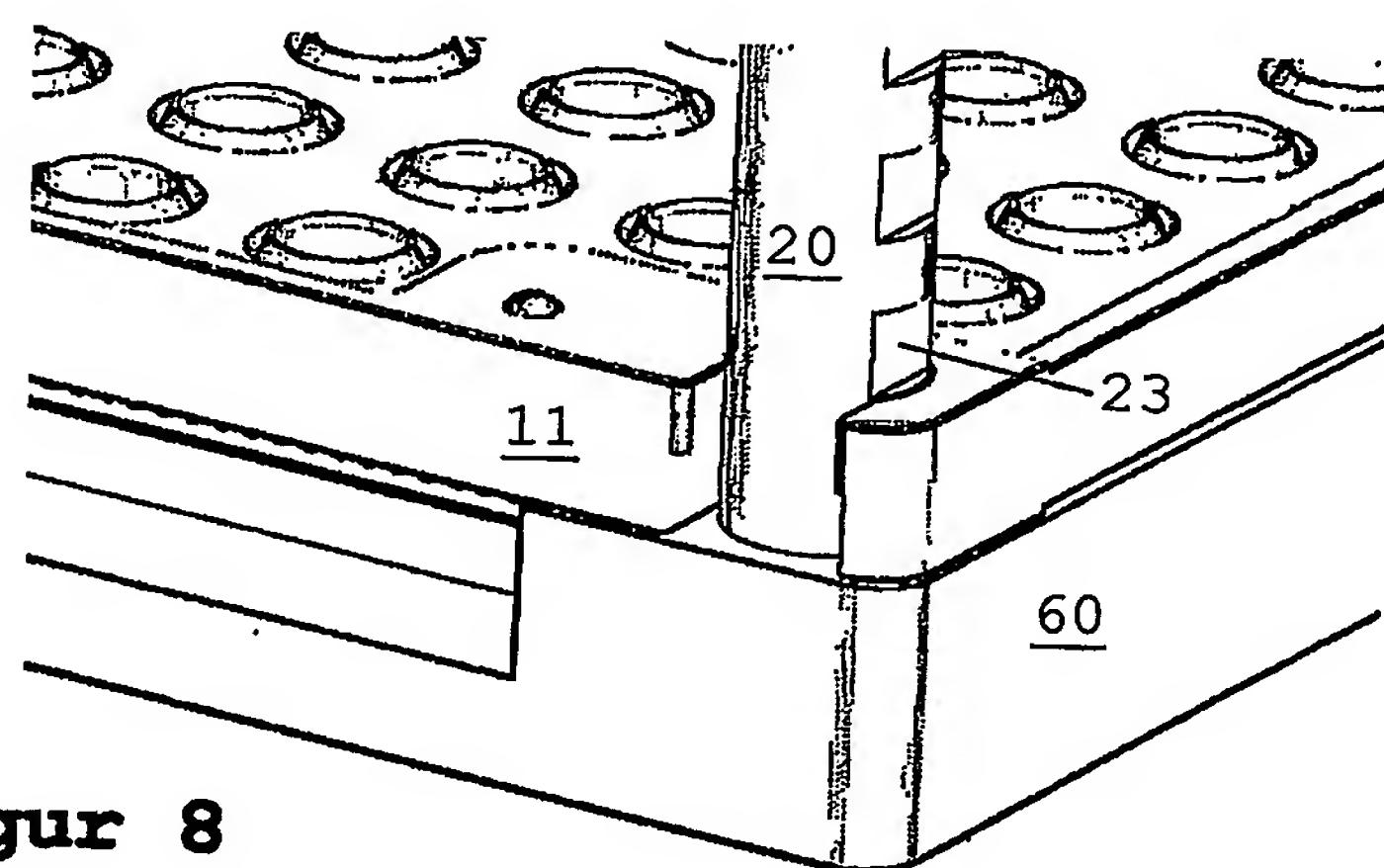
30. Verwendung eines Substrats nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Tieftemperatur-Kryospeicherung biologischer Proben.

30

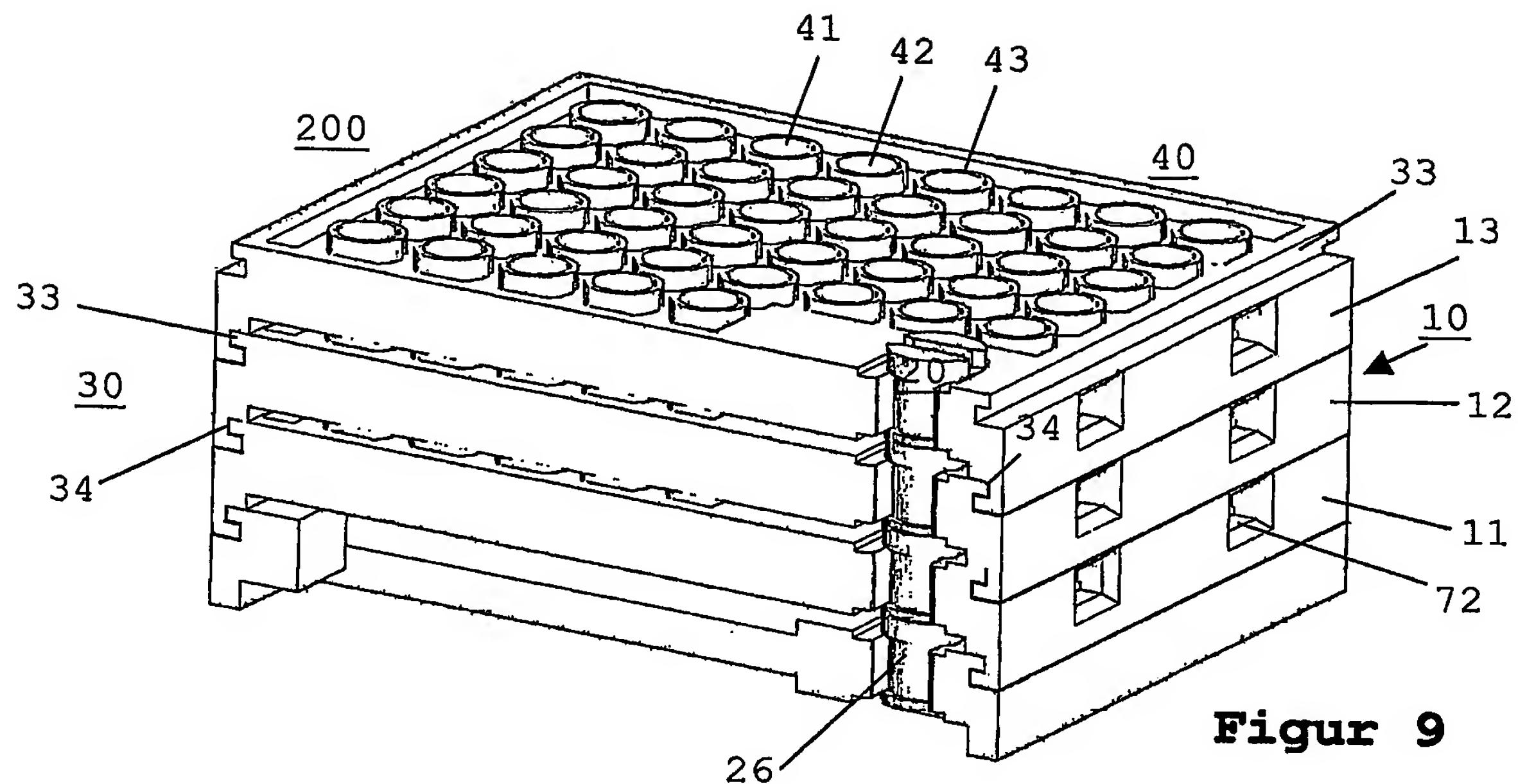
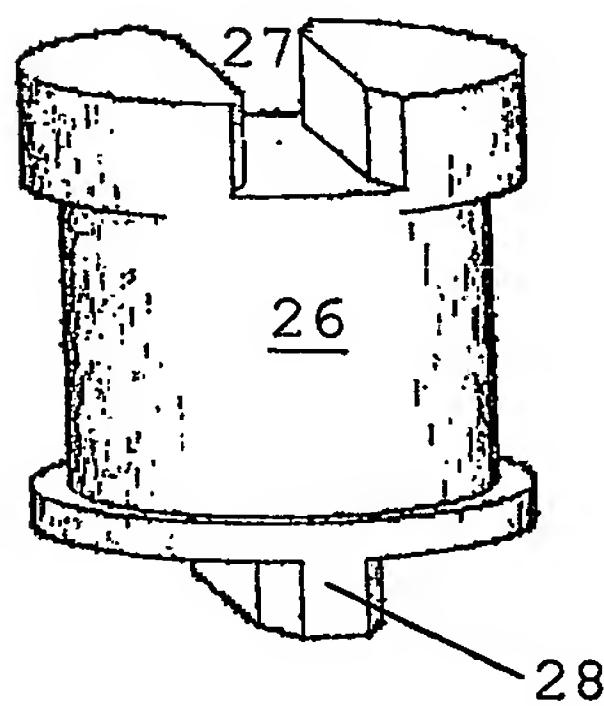
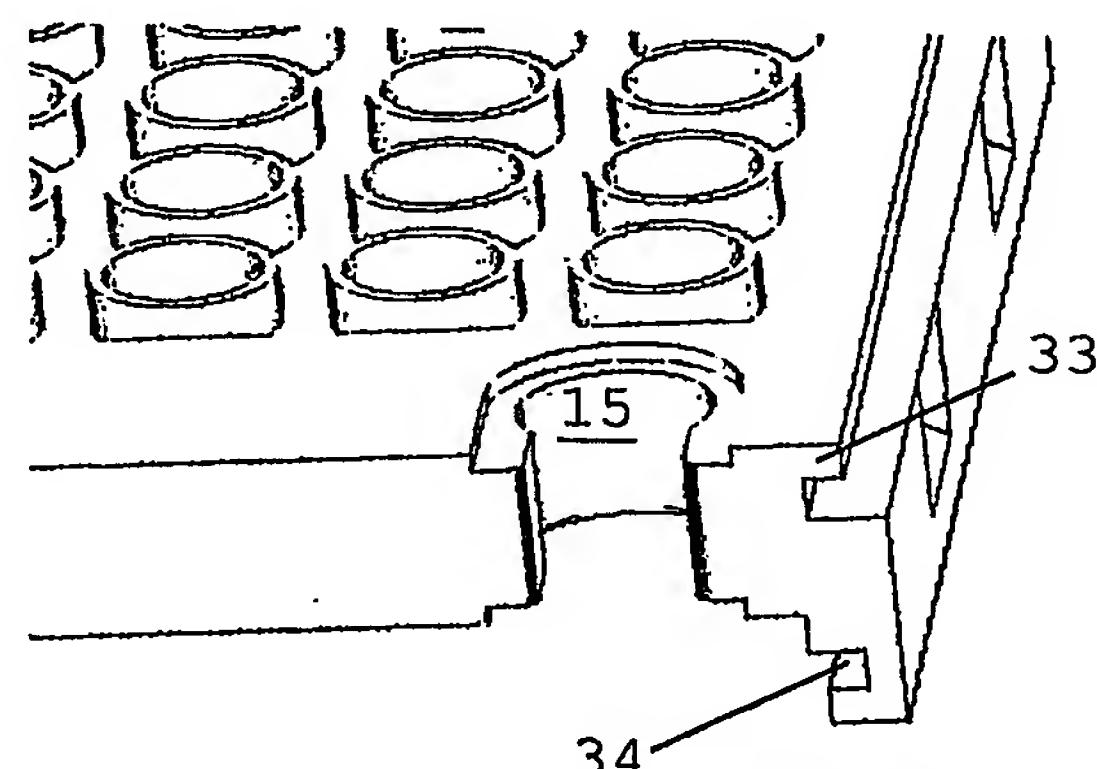
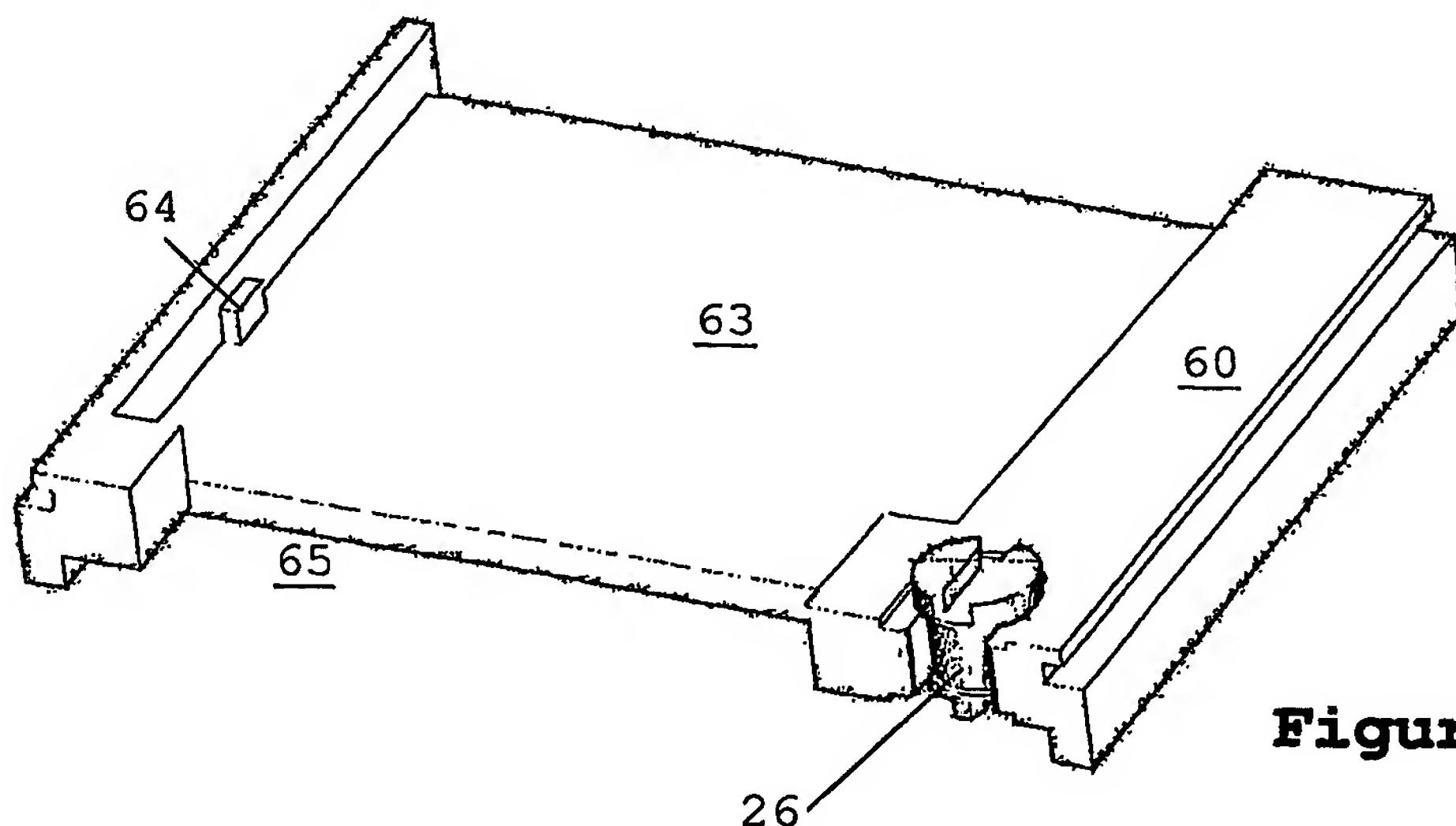
1/3

**Figur 1****Figur 2****Figur 3**

2/3

**Figur 4****Figur 5****Figur 6****Figur 7****Figur 8**

3/3

**Figur 9****Figur 10****Figur 11****Figur 12**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/007956

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 B01L3/00 A01N1/02 F25D25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 B01L A01N F25D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 101 44 925 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 27 March 2003 (2003-03-27) column 5, line 43 - column 11, line 1 -----	1,2
A	DE 43 00 231 C (SCHULZ PETER) 2 December 1993 (1993-12-02) the whole document -----	1-18
A	US 2002/051995 A1 (KUMAR RAJAN) 2 May 2002 (2002-05-02) the whole document -----	1-18
A	US 5 233 844 A (MURPHY MICHAEL ET AL) 10 August 1993 (1993-08-10) the whole document -----	1-18
A	DE 197 52 085 A (EVOTEC BIOSYSTEMS GMBH) 25 June 1998 (1998-06-25) the whole document -----	1-18

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E° earlier document but published on or after the International filing date
- L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T° later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- 8° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

26 October 2004

Date of mailing of the International search report

04/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skowronski, M

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007956

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 10144925	A	27-03-2003	DE AU WO EP US	10144925 A1 1916302 A 0246719 A2 1340062 A2 2004065093 A1		27-03-2003 18-06-2002 13-06-2002 03-09-2003 08-04-2004
DE 4300231	C	02-12-1993	DE	4300231 C1		02-12-1993
US 2002051995	A1	02-05-2002	US US	2002061538 A1 2002068299 A1		23-05-2002 06-06-2002
US 5233844	A	10-08-1993	AT AU AU CA DE DE EP IL JP WO	187411 T 660190 B2 2499592 A 2114949 A1 69230405 D1 69230405 T2 0603235 A1 102821 A 6509782 T 9303891 A1		15-12-1999 15-06-1995 16-03-1993 04-03-1993 13-01-2000 11-05-2000 29-06-1994 31-08-1995 02-11-1994 04-03-1993
DE 19752085	A	25-06-1998	DE	19752085 A1		25-06-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/007956

**A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes**  
IPK 7 B01L3/00 A01N1/02 F25D25/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 B01L A01N F25D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 101 44 925 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 27. März 2003 (2003-03-27) Spalte 5, Zeile 43 – Spalte 11, Zeile 1	1,2
A	DE 43 00 231 C (SCHULZ PETER) 2. Dezember 1993 (1993-12-02) das ganze Dokument	1-18
A	US 2002/051995 A1 (KUMAR RAJAN) 2. Mai 2002 (2002-05-02) das ganze Dokument	1-18
A	US 5 233 844 A (MURPHY MICHAEL ET AL) 10. August 1993 (1993-08-10) das ganze Dokument	1-18
A	DE 197 52 085 A (EVOTEC BIOSYSTEMS GMBH) 25. Juni 1998 (1998-06-25) das ganze Dokument	1-18

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
26. Oktober 2004	04/11/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Skowronski, M

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007956

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 10144925	A	27-03-2003	DE AU WO EP US	10144925 A1 1916302 A 0246719 A2 1340062 A2 2004065093 A1		27-03-2003 18-06-2002 13-06-2002 03-09-2003 08-04-2004
DE 4300231	C	02-12-1993	DE	4300231 C1		02-12-1993
US 2002051995	A1	02-05-2002	US US	2002061538 A1 2002068299 A1		23-05-2002 06-06-2002
US 5233844	A	10-08-1993	AT AU AU CA DE DE EP IL JP WO	187411 T 660190 B2 2499592 A 2114949 A1 69230405 D1 69230405 T2 0603235 A1 102821 A 6509782 T 9303891 A1		15-12-1999 15-06-1995 16-03-1993 04-03-1993 13-01-2000 11-05-2000 29-06-1994 31-08-1995 02-11-1994 04-03-1993
DE 19752085	A	25-06-1998	DE	19752085 A1		25-06-1998